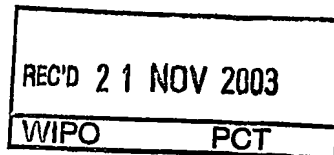


BUNDEREPUBLIK DEUTSCHLAND

REC'D PCT/PTO 20 APR 2005

PRIORITY
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 49 552.1

Anmeldetag: 23. Oktober 2002

Anmelder/Inhaber: Vifor (International) AG,
St. Gallen/CH

Bezeichnung: Wasserlösliche Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe,
deren Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel

IPC: C 07 H, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 09. Oktober 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Scholz

H 61 667

Vifor (International) AG

Patentansprüche:

5

1. Wasserlöslicher Eisen-Kohlenhydrat-Komplex, erhältlich aus einer wässrigen Eisen(III)-Salzlösung und einer wässrigen Lösung des Produktes der Oxidation von einem oder mehreren Maltodextrinen mit einer wässrigen Hypochloritlösung bei einem pH-Wert im alkalischen Bereich, wobei beim Einsatz von einem Maltodextrin dessen Dextrose-Äquivalent bei 5 bis 20 und beim Einsatz eines Gemisches aus mehreren Maltodextrinen das Dextrose-Äquivalent des Gemisches bei 5 bis 20 und das Dextrose Äquivalent der am Gemisch beteiligten einzelnen Maltodextrine bei 2 bis 40 liegt.

15

2. Verfahren zur Herstellung eines Eisen-Kohlenhydrat-Komplexes nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein oder mehrere Maltodextrine in wässriger Lösung bei einem alkalischen pH-Wert mit einer wässrigen Hypochloritlösung oxidiert und die erhaltene Lösung mit der wässrigen Lösung eines Eisen(III)-Salzes umsetzt, wobei beim Einsatz von einem Maltodextrin dessen Dextrose-Äquivalent bei 5 bis 20 und beim Einsatz eines Gemisches aus mehreren Maltodextrinen das Dextrose-Äquivalent des Gemisches bei 5 bis 20 und das Dextrose Äquivalent der am Gemisch beteiligten einzelnen Maltodextrine bei 2 bis 40 liegt.

5

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxidation des Maltodextrins bzw. der Maltodextrine in Gegenwart von Bromidionen durchgeführt wird.

30

4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass als Eisen(III)-Salz Eisen(III)-Chlorid verwendet wird.

5. Verfahren nach Anspruch 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass oxidiertes Maltodextrin und Eisen(III)-Salz zu einer wässrigen Lösung

35

mit einem pH-Wert der so niedrig ist, dass keine Hydrolyse des Eisen(III)-Salzes auftritt gemischt werden, worauf der pH-Wert durch Zusatz von Base auf 5 bis 12 angehoben wird.

5 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung 15 Minuten bis zu mehreren Stunden bei einer Temperatur von 15°C bis zum Siedepunkt durchführt.

10 7. Arzneimittel, enthaltend die wässrige Lösung eines Eisen-Kohlenhydrat-Komplexes gemäß Anspruch 1 oder 2, oder erhalten gemäß einem der Ansprüche 3 bis 6.

8. Arzneimittel gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es zur parenteralen oder oralen Verabreichung formuliert ist.

15

9. Verwendung der Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe von Anspruch 1 oder erhalten gemäß einem der Ansprüche 2 bis 6, zur Behandlung oder Prophylaxe von Eisenmangelzuständen.

20

10. Verwendung der Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe von Anspruch 1 oder erhalten gemäß einem der Ansprüche 2 bis 6, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von Eisenmangelzuständen.

5

11. Wasserlöslicher Eisen-Kohlenhydrat-Komplex gemäß Anspruch 1 für die Behandlung oder Prophylaxe von Eisenmangelzuständen.

Wasserlösliche Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe, deren Herstellung und
5 diese enthaltende Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind wasserlösliche Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe, die zur Therapie von Eisenmangelanämien geeignet sind, sowie deren Herstellung, diese enthaltende Arzneimittel
10 und deren Verwendung bei der Prophylaxe oder Therapie von Eisenmangelanämien. Die Arzneimittel sind insbesondere zur parenteralen Anwendung geeignet.

Durch Eisenmangel bedingte Anämien können durch Verabreichung von
15 eisenhaltigen Arzneimitteln therapiert oder prophylaktisch behandelt werden. Hierzu ist der Einsatz von Eisen-Kohlenhydrat-Komplexen bekannt. Ein in der Praxis häufig erfolgreich angewandtes Präparat basiert auf einem wasserlöslichen Eisen(III)-Hydroxid-Saccharose-Komplex (Danielson, Salmonson, Derendorf, Geisser, Drug Res., Vol. 46 : 615 - 621, 1996). Im
20 Stand der Technik werden zur parenteralen Verabreichung auch Eisen-Dextran-Komplexe sowie Komplexe auf der Basis schwer zugänglicher Pullulane (WO 02/46241), die unter Druck bei hohen Temperaturen und unter Einbeziehung von Hydrier-schritten hergestellt werden müssen, beschrieben. Weitere Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe sind zur oralen Verabreichung geläufig.

Die vorliegende Erfindung hat sich die Aufgabe gestellt, ein bevorzugt
parenteral verabreichbares Eisenpräparat zur Verfügung zu stellen, das
sich vergleichsweise einfach sterilisieren lässt; die bisherigen auf
30 Saccharose bzw. Dextran basierenden parenteral verabreichbaren Präparate waren nämlich nur bei Temperaturen bis zu 100°C stabil, wodurch die Sterilisation erschwert wurde. Darüber hinaus soll das erfindungsgemäß bereitzustellende Präparat eine verringerte Toxizität
aufweisen und die gefährlichen durch Dextran induzierbaren
35 anaphylaktischen Schocks vermeiden. Auch soll das bereitzustellende

Präparat eine hohe Komplexstabilität aufweisen, so dass eine hohe Applikationsdosis bzw. eine hohe Applikationsgeschwindigkeit ermöglicht werden. Auch soll das Eisenpräparat aus einfach erhältlichen Ausgangsprodukten ohne besonderen Aufwand herstellbar sein.

5

Es hat sich gezeigt, dass diese Aufgabe gelöst wird, durch Eisen(III)-Kohlenhydrat-Komplexe auf der Basis der Oxidationsprodukte von Maltodextrinen. Einen Gegenstand der Erfindung bilden daher wasserlösliche Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe, die erhältlich sind aus einer wässrigen Eisen(III)-Salzlösung und einer wässrigen Lösung des Produktes der Oxidation von einem oder mehreren Maltodextrinen mit einer wässrigen Hypochloritlösung bei einem alkalischen pH-Wert von z.B. 8 bis 12, wobei beim Einsatz von einem Maltodextrin dessen Dextrose-Äquivalent bei 5 bis 20 und beim Einsatz eines Gemisches aus mehreren Maltodextrinen das Dextrose-Äquivalent des Gemisches bei 5 bis 20 und das Dextrose-Äquivalent der am Gemisch beteiligten einzelnen Maltodextrine bei 2 bis 40 liegt.

Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildet ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe, bei dem man ein oder mehrere Maltodextrine in wässriger Lösung bei einem alkalischen pH-Wert von z.B. 8 bis 12 mit einer wässrigen Hypochloritlösung oxidiert und die erhaltene Lösung mit der wässrigen Lösung eines Eisen(III)-Salzes umsetzt, wobei beim Einsatz von einem Maltodextrin dessen Dextrose-Äquivalent bei 5 bis 20 und beim Einsatz eines Gemisches aus mehreren Maltodextrinen das Dextrose-Äquivalent des Gemisches bei 5 bis 20 und das Dextrose-Äquivalent der am Gemisch beteiligten einzelnen Maltodextrine bei 2 bis 40 liegt.

Die verwendbaren Maltodextrine sind leicht zugängliche Ausgangsprodukte, die im Handel erhältlich sind.

Zur Herstellung der Liganden der erfindungsgemäßen Komplexe werden die Maltodextrine in wässriger Lösung mit Hypochloritlösung oxidiert.

Geeignet sind beispielsweise Lösungen von Alkalihypochloriten, wie Natriumhypochloritlösung. Es können handelsübliche Lösungen eingesetzt werden. Die Konzentrationen der Hypochlorit-Lösungen liegen beispielsweise bei mindestens 13 Gew.-%, bevorzugt in der Größenordnung von 13 bis 16 Gew.-% jeweils berechnet als aktives Chlor. Die Lösungen werden bevorzugt in einer derartigen Menge eingesetzt, dass etwa 80 bis 100 %, bevorzugt etwa 90 % einer Aldehydgruppe pro Maltodextrinmolekül oxidiert werden. Auf diese Weise wird das durch die Glucoseanteile der Maltodextrinmoleküle bedingte Reduktionsvermögen auf etwa 20 % oder darunter, bevorzugt 10 % oder darunter verringert.

Die Oxidation erfolgt in alkalischer Lösung, beispielsweise bei pH-Werten von 8 bis 12, z.B. 9 bis 11. Zur Oxidation kann beispielsweise bei Temperaturen in der Größenordnung von 15 bis 40°C, bevorzugt 25 bis 35°C gearbeitet werden. Die Reaktionszeiten liegen beispielsweise in der Größenordnung von 10 Minuten bis 4 Stunden, z.B. 1 bis 1,5 Stunden.

Durch die beschriebene Verfahrensweise wird der Grad der Depolymerisation der eingesetzten Maltodextrine auf einem Minimum gehalten. Ohne eine bindende Theorie abzugeben, wird angenommen, dass die Oxidation vorwiegend an der endständigen Aldehydgruppe (bzw. Acetal- oder Halbacetalgruppe) der Maltodextrinmoleküle erfolgt.

Es ist auch möglich, die Oxidationsreaktion der Maltodextrine zu katalysieren. Geeignet hierzu ist der Zusatz von Bromidlionen, z.B. in der Form von Alkalibromiden, beispielsweise Natriumbromid. Die zugesetzte Menge an Bromid ist nicht kritisch. Sie wird möglichst gering gehalten, um ein möglichst leicht zu reinigendes Endprodukt (Fe-Komplex) zu erhalten. Es genügen katalytische Mengen. Wie erwähnt, ist der Zusatz von Bromid zwar möglich, aber nicht erforderlich.

Darüber hinaus ist es beispielsweise auch möglich, das bekannte ternäre Oxidationssystem Hypochlorit/Alkalibromid/2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) zur Oxidation der Maltodextrine zu verwenden. Die

Verfahrensweise Maltodextrine unter Katalyse von Alkalibromiden bzw. mit dem ternären TEMPO-System zu oxidieren, wird beispielsweise von Thaburet et al. in Carbohydrate Research 330 (2001) 21 – 29 beschrieben; die dort beschriebene Verfahrensweise ist erfindungsgemäß anwendbar.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Komplexe werden die erhaltenen oxidierten Maltodextrine in wässriger Lösung mit einem Eisen(III)-Salz umgesetzt. Hierzu können die oxidierten Maltodextrine isoliert und erneut gelöst werden; die erhaltenen wässrigen Lösungen der oxidierten Maltodextrine können jedoch auch direkt zur Weiterverarbeitung mit wässrigen Eisen(III)-Lösungen verwendet werden.

Als Eisen(III)-Salze können wasserlösliche Salze anorganischer oder organischer Säuren oder Mischungen davon verwendet werden, wie Halogenide, z.B. Chlorid und Bromid, oder Sulfate. Bevorzugt werden physiologisch unbedenkliche Salze verwendet. Besonders bevorzugt wird eine wässrige Lösung von Eisen(III)-Chlorid verwendet.

Es hat sich gezeigt, dass sich die Anwesenheit von Chloridionen günstig auf die Komplexbildung auswirkt. Letztere können beispielsweise in der Form von wasserlöslichen Chloriden, wie Alkalimetallchloriden, z.B. Natriumchlorid, Kaliumchlorid oder Ammoniumchlorid, zugesetzt werden. Bevorzugt wird, wie erwähnt, das Eisen(III) in der Form des Chlorids eingesetzt.

Zur Umsetzung kann beispielsweise die wässrige Lösung des oxidierten Maltodextrins mit einer wässrigen Lösung des Eisen(III)-Salzes vermischt werden. Dabei wird bevorzugt so gearbeitet, dass der pH-Wert des Gemisches aus oxidiertem Maltodextrin und Eisen(III)-Salz beim und unmittelbar nach dem Vermischen zunächst stark sauer ist, bzw. so niedrig ist, dass keine Hydrolyse des Eisen(III)-Salzes auftritt, z.B. 2 oder darunter beträgt, um eine unerwünschte Ausfällung von Eisenhydroxiden zu vermeiden. Beim Einsatz von Eisen(III)-Chlorid ist im allgemeinen kein Säurezusatz erforderlich, da wässrige Lösungen von Eisen(III)-Chlorid selbst ausreichend sauer sein können. Nach dem erfolgten Vermischen

kann der pH-Wert beispielsweise auf Werte in der Größenordnung von gleich oder größer als 5, beispielsweise bis zu 11, 12, 13 oder 14 angehoben werden. Das Anheben des pH-Wertes erfolgt bevorzugt langsam bzw. allmählich, was beispielsweise dadurch erfolgen kann,

5 dass zunächst eine schwache Base zugesetzt wird, beispielsweise bis zu einem pH von etwa 3; anschließend kann dann mit einer stärkeren Base weiter neutralisiert werden. Als schwache Base kommen beispielsweise Alkali- oder Erdalkalicarbonate, -bicarbonate, wie Natrium- und Kaliumcarbonat oder -bicarbonat oder Ammoniak infrage. Starke Basen
10 sind beispielsweise Alkali- oder Erdalkalihydroxide, wie Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Magnesiumhydroxid.

Die Umsetzung kann durch Erwärmen begünstigt werden. Beispielsweise können Temperaturen in der Größenordnung von 15°C bis zur
15 Siedetemperatur angewendet werden. Es ist bevorzugt, die Temperatur allmählich zu steigern. So kann beispielsweise zunächst auf etwa 15 bis 70°C erwärmt und allmählich bis zum Sieden gesteigert werden.

Die Reaktionszeiten liegen beispielsweise in der Größenordnung von 15
20 Minuten bis zu mehreren Stunden, z.B. 20 Minuten bis 4 Stunden, beispielsweise bei 25 bis 70 Minuten, z.B. 30 bis 60 Minuten.

Die Umsetzung kann im schwach sauren Bereich, beispielsweise bei pH-
5 Werten in der Größenordnung von 5 bis 6, erfolgen. Es hat sich aber gezeigt, dass es zweckmäßig, wenn auch nicht erforderlich ist, den pH-Wert im Verlauf der Komplexbildung auf höhere Werte, bis zu 11, 12, 13 oder 14 anzuheben. Zur Fertigstellung der Reaktion kann der pH-Wert dann durch Säurezusatz weiter gesenkt werden, beispielsweise auf die
30 genannte Größenordnung von 5 bis 6. Als Säuren können anorganische oder organische Säuren oder Gemische davon, insbesondere Halogenwasserstoffsäuren, wie Chlorwasserstoff bzw. wässrige Salzsäure eingesetzt werden.

Wie erwähnt, wird die Komplexbildung im allgemeinen durch Erwärmen
35 begünstigt. Beispielsweise kann bei der bevorzugten Ausführungsform, bei

der der pH-Wert im Verlauf der Umsetzung auf Bereiche von über 5 hinaus bis zu 11 oder 14 gesteigert wird, zunächst bei niedrigen Temperaturen in der Größenordnung von 15 bis 70°C, z.B. 40 bis 60°C, z.B. etwa 50°C gearbeitet werden, worauf nach erneuter Verringerung des pH-Wertes
5 beispielsweise auf Werte in der Größenordnung von mindestens 5, allmählich auf Temperaturen über 50°C bis zur Siedetemperatur erwärmt wird.

Die Reaktionszeiten liegen in der Größenordnung von 15 Minuten bis zu
10 mehreren Stunden und können je nach Reaktionstemperatur variieren. Bei der Durchführung des Verfahrens unter zwischenzeitlicher Anwendung von pH-Werten, die über 5 liegen, kann beispielsweise 15 bis 70 Minuten, z.B. 30 bis 60 Minuten bei dem erhöhten pH-Wert, beispielsweise bei
15 Temperaturen bis zu 70°C gearbeitet werden, worauf die Reaktion nach Absenken des pH-Wertes auf den Größenordnungsbereich von mindestens 5, weitere 15 bis 70 Minuten, z.B. 30 bis 60 Minuten bei
Temperaturen bis zu beispielsweise 70°C und gegebenenfalls weitere 15 bis 70 Minuten, z.B. 30 bis 60 Minuten bei höheren Temperaturen bis zum Siedepunkt durchgeführt werden kann.

20 Nach erfolgter Umsetzung kann die erhaltene Lösung beispielsweise auf Raumtemperatur abgekühlt und gegebenenfalls verdünnt und gegebenenfalls filtriert werden. Nach dem Abkühlen kann der pH-Wert durch Zugabe von Säure oder Base auf den Neutralpunkt oder leicht
5 darunter, beispielsweise auf Werte von 5 bis 7 eingestellt werden. Als Säuren oder Basen können beispielsweise die vorstehend zur Umsetzung genannten verwendet werden. Die erhaltenen Lösungen werden gereinigt und können direkt zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden. Es
30 ist aber auch möglich, die Eisen(III)-Komplexe aus der Lösung zu isolieren, beispielsweise durch Ausfällen mit einem Alkohol, wie einem Alkanol, beispielsweise Ethanol. Die Isolierung kann auch durch Sprühtrocknung erfolgen. Die Reinigung kann in üblicher Weise erfolgen, insbesondere zur Entfernung von Salzen. Dies kann z.B. durch Umkehrosmose erfolgen, wobei eine derartige Umkehrosmose z.B. vor der

Sprühtrocknung oder vor dem direkten Einsatz in Arzneimitteln durchgeführt werden kann.

Die erhaltenen Eisen(III)-Kohlenhydrat-Komplexe weisen beispielsweise
 5 einen Eisengehalt von 10 bis 40 % Gew./Gew., insbesondere 20 bis 35 %
 Gew./Gew. auf. Sie sind gut wasserlöslich. Man kann daraus neutrale
 wässrige Lösungen mit beispielsweise 1 % Gew./Vol. bis 20 % Gew./Vol.
 Eisengehalt herstellen. Diese Lösungen lassen sich thermisch sterilisieren.
 Das gewichtsmittlere Molekulargewicht M_w der so erhaltenen Komplexe
 10 beträgt beispielsweise 80 kDa bis 400 kDa, bevorzugt 80 bis 350 kDa,
 besonders bevorzugt bis zu 300 kDa (bestimmt mittels
 Gelpermeationschromatographie, beispielsweise wie von Geisser et al. in
 Arzneim. Forsch/Drug Res. 42(II), 12, 1439 – 1452 (1992), Absatz 2.2.5.
 beschrieben).

15

Wie erwähnt, lassen sich aus den erfindungsgemäßen Komplexen
 wässrige Lösungen erstellen. Diese sind insbesondere zur parenteralen
 Applikation geeignet. Sie können jedoch auch oral oder topisch
 angewendet werden. Im Gegensatz zu bisher üblichen parenteral
 20 verabreichbaren Eisenpräparaten können sie bei hohen Temperaturen, z.
 B. bei 121°C und darüber sterilisiert werden, bei kurzen Kontaktzeiten von
 beispielsweise etwa 15 Minuten unter Erreichen von $F_0 \geq 15$. Bei höheren
 Temperaturen sind die Kontaktzeiten entsprechend kürzer. Bisher
 bekannte Präparate mussten bei Raumtemperatur steril filtriert und
 teilweise mit Konservierungsmitteln, wie Benzylalkohol oder Phenol
 versetzt werden. Derartige Zusätze sind erfindungsgemäß nicht nötig. Es
 ist möglich, die Lösungen der Komplexe beispielsweise in Ampullen
 abzufüllen. Beispielsweise lassen sich Lösungen von 1 bis 20 Gew.-%,
 beispielsweise 5 Gew.-% in Behälter, wie Ampullen oder Stechampullen
 30 (Vials) von beispielsweise 2 bis 100 ml, beispielsweise bis zu 50 ml
 abfüllen. Die Herstellung der parenteral verabreichbaren Lösungen kann
 in üblicher Weise, gegebenenfalls unter Mitverwendung von für
 parenterale Lösungen üblichen Zusätzen, erfolgen. Die Lösungen können
 so formuliert werden, dass sie als solche durch Injektion oder als Infusion,
 35 z.B. in Kochsalzlösung, verabreicht werden können. Zur oralen oder

topischen Verabreichung können Präparate mit entsprechenden üblichen Exzipienten und Hilfsmitteln formuliert werden.

5 Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bilden daher wässrige Arzneimittel, die insbesondere zur parenteralen, intravenösen, aber auch intramuskulären Verabreichung, sowie zur oralen oder topischen Verabreichung, geeignet sind und insbesondere für die Behandlung von Eisenmangelanämien Verwendung finden können. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft daher auch die Verwendung der
10 erfindungsgemäßen Eisen(III)-Kohlenhydrat-Komplexe zur Behandlung und Prophylaxe von Eisenmangelanämien bzw. zur Herstellung von Arzneimitteln zur insbesondere parenteralen Behandlung von Eisenmangelanämien. Die Arzneimittel sind zum Einsatz in der Human- und der Veterinärmedizin geeignet.

15

Vorteile, die sich durch die erfindungsgemäßen Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe ergeben, sind die bereits vorstehend erwähnten hohen Sterilisierungstemperaturen, die mit einer geringen Toxizität sowie einer verringerten Gefahr anaphylaktischer Schocks einhergehen. Die Toxizität
20 der erfindungsgemäßen Komplexe ist sehr gering. Die LD_{50} liegt bei über 2000 mg Fe/Kg im Vergleich mit der LD_{50} der bekannten Pullulankomplexe, die bei 1400 mg Fe/Kg liegt. Durch die große Stabilität der erfindungsgemäß bereitgestellten Komplexe wird es möglich, die Applikationsgeschwindigkeiten sowie auch die Dosierungen zu erhöhen. Auf diese Weise wird es möglich, die erfindungsgemäßen Arzneimittel
5 parenteral als Einmaldosis zu applizieren. Eine derartige Einmaldosis kann beispielsweise 500 bis 1000 mg Eisen betragen; sie kann beispielsweise im Verlauf von 1 Stunde appliziert werden. Ein weiterer Vorteil liegt in der leichten Verfügbarkeit der als Ausgangsprodukte verwendeten
30 Maltodextrine, bei denen es sich z. B. um handelsübliche Zusätze der Nahrungsmittelindustrie handelt.

In der vorliegenden Beschreibung und den nachstehenden Beispielen werden die Dextrose-Äquivalente gravimetrisch bestimmt. Hierzu werden
35 die Maltodextrine in wässriger Lösung mit Fehling'scher Lösung unter

Sieden umgesetzt. Die Umsetzung erfolgt quantitativ, d.h. bis keine Entfärbung der Fehling'schen Lösung mehr auftritt. Das ausgefällte Kupfer(I)-Oxid wird bei 105°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und gravimetrisch bestimmt. Aus den erhaltenen Werten wird der
5 Glucosegehalt (Dextrose-Äquivalent) als % Gew./Gew. der Maltodextrin-Trockensubstanz berechnet. Es kann beispielsweise mit folgenden Lösungen gearbeitet werden: 25 ml Fehling'sche Lösung I, vermischt mit 25 ml Fehling'scher Lösung II; 10 ml wässrige Maltodextrinlösung (10 % Mol/Vol) (Fehling'sche Lösung I: 34,6 g Kupfer(II)-Sulfat gelöst in 500 ml
10 Wasser; Fehling'sche Lösung II: 173 g Kaliumnatriumtartrat und 50 g Natriumhydroxid, gelöst in 400 ml Wasser).

Beispiel 1

15

100 g Maltodextrin (9,6 Dextrose-Äquivalente, gravimetrisch bestimmt) werden bei 25°C unter Rühren in 300 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 30 g Natriumhypochloritlösung (13 bis 16 Gew.-% aktives Chlor) bei pH 10 oxidiert.

20

Zu 352 g Eisen(III)-Chloridlösung (12 % Gew./Gew. Fe) werden unter Rühren (Flügelrührer) bei Raumtemperatur zunächst die oxidierte Maltodextrinlösung und dann 554 g Natriumcarbonatlösung (17,3 % Gew./Gew.) zugegeben.

30

Danach wird durch Zugabe von Natronlauge ein pH von 11 eingestellt, die Lösung wird auf 50°C erwärmt und 30 Minuten bei 50°C gehalten. Danach wird durch Zugabe von Salzsäure auf einen pH von 5 bis 6 angesäuert, die Lösung weitere 30 Minuten bei 50°C gehalten und
danach auf 97 - 98°C erhitzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wird der pH-Wert durch Zusatz von Natronlauge auf 6 - 7 eingestellt.

Die Lösung wird sodann über einen Sterilfilter filtriert und auf Sedimente geprüft. Danach wird der Komplex durch Ausfällen mit Ethanol im Verhältnis 1 : 0,85 isoliert und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

- 5 Man erhält 125 g (entsprechend 87 % d. Th.) eines braunen, amorphen Pulvers mit einem Eisengehalt von 29,3 % Gew./Gew. (komplexometrisch ermittelt).

Molekulargewicht Mw 271 kDa

10

Beispiel 2

- 200 g Maltodextrin (9,6 Dextrose-Äquivalente, gravimetrisch bestimmt) werden bei 25°C unter Rühren in 300 ml Wasser gelöst und durch Zugabe
15 von 30 g Natriumhypochloritlösung (13 bis 16 Gew.-% aktives Chlor) bei pH 10 oxidiert.

- Zu 352 g Eisen(III)-Chloridlösung (12 % Gew./Gew. Fe) werden unter Rühren (Flügelrührer) bei Raumtemperatur zunächst die oxidierte
20 Maltodextrinlösung und dann 554 g Natriumcarbonatlösung (17,3 % Gew./Gew.) zugegeben.

- Danach wird durch Zugabe von Natronlauge ein pH von 11 eingestellt, die Lösung wird auf 50°C erwärmt und 30 Minuten bei 50°C gehalten.
5 Danach wird durch Zugabe von Salzsäure auf einen pH von 5 bis 6 angesäuert, die Lösung weitere 30 Minuten bei 50°C gehalten und danach auf 97 – 98°C erhitzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wird der pH-Wert durch Zusatz von Natronlauge auf 6 - 7 eingestellt.

30

Die Lösung wird sodann über einen Sterilfilter filtriert und auf Sedimente geprüft. Danach wird der Komplex durch Ausfällen mit Ethanol im Verhältnis 1 : 0,85 isoliert und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

Man erhält 123 g (entsprechend 65 % d. Th.) eines braunen, amorphen Pulvers mit einem Eisengehalt von 22,5 % Gew./Gew. (komplexometrisch ermittelt).

5 Molekulargewicht Mw 141 kDa

Beispiel 3

10 100 g Maltodextrin (9,6 Dextrose-Äquivalente, gravimetrisch bestimmt) werden bei 25°C unter Rühren in 300 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 30 g Natriumhypochloritlösung (13 bis 16 Gew.-% aktives Chlor) und 0,7 g Natriumbromid bei pH 10 oxidiert.

15 Zu 352 g Eisen(III)-Chloridlösung (12 % Gew./Gew. Fe) werden unter Rühren (Flügelrührer) bei Raumtemperatur zunächst die oxidierte Maltodextrinlösung und dann 554 g Natriumcarbonatlösung (17,3 % Gew./Gew.) zugegeben.

20 Danach wird durch Zugabe von Natronlauge ein pH von 6,5 eingestellt, die Lösung wird auf 50°C erwärmt und 60 Minuten bei 50°C gehalten. Danach wird durch Zugabe von Salzsäure auf einen pH von 5 bis 6 angesäuert, die Lösung weitere 30 Minuten bei 50°C gehalten und danach auf 97 – 98°C erhitzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wird der pH-Wert durch Zusatz von Natronlauge auf 6 – 7 eingestellt.

Die Lösung wird sodann über einen Sterilfilter filtriert und auf Sedimente geprüft. Danach wird der Komplex durch Ausfällen mit Ethanol im Verhältnis 1 : 0,85 isoliert und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

30

Man erhält 139 g (entsprechend 88 % d. Th.) eines braunen, amorphen Pulvers mit einem Eisengehalt von 26,8 % Gew./Gew. (komplexometrisch ermittelt).

35 Molekulargewicht Mw 140 kDa

Beispiel 4

- 5 Eine Mischung aus 45 g Maltodextrin (6,6 Dextrose-Äquivalente, gravimetrisch bestimmt) und 45 g Maltodextrin (14,0 Dextrose-Äquivalente, gravimetrisch bestimmt) wird bei 25°C unter Rühren in 300 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 25 g Natriumhypochloritlösung (13 bis 16 Gew.-% aktives Chlor) und 0,6 g Natriumbromid bei pH 10 oxidiert.
- 10 Zu 352 g Eisen(III)-Chloridlösung (12 % Gew./Gew. Fe) werden unter Rühren (Flügelrührer) bei Raumtemperatur zunächst die oxidierte Maltodextrinlösung und dann 554 g Natriumcarbonatlösung (17,3 % Gew./Gew.) zugegeben.
- 15 Danach wird durch Zugabe von Natronlauge ein pH von 11 eingestellt, die Lösung wird auf 50°C erwärmt und 30 Minuten bei 50°C gehalten. Danach wird durch Zugabe von Salzsäure auf einen pH von 5 bis 6 angesäuert, die Lösung weitere 30 Minuten bei 50°C gehalten und
- 20 danach auf 97 bis 98°C erhitzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wird der pH-Wert durch Zusatz von Natronlauge auf 6 bis 7 eingestellt.

Die Lösung wird sodann über einen Sterilfilter filtriert und auf Sedimente geprüft. Danach wird der Komplex durch Ausfällen mit Ethanol im Verhältnis 1 : 0,85 isoliert und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

Man erhält 143 g (entsprechend 90 % d. Th.) eines braunen, amorphen Pulvers mit einem Eisengehalt von 26,5 % Gew./Gew. (komplexometrisch ermittelt).

30

Molekulargewicht Mw 189 kDa

35

Beispiel 5

90 g Maltodextrin (14,0 Dextrose-Äquivalente, gravimetrisch bestimmt) wird bei 25°C unter Rühren in 300 ml Wasser gelöst und durch Zugabe
 5 von 35 g Natriumhypochloritlösung (13 bis 16 Gew.-% aktives Chlor) und 0,6 g Natriumbromid bei pH 10 oxidiert.

Zu 352 g Eisen(III)-Chloridlösung (12 % Gew./Gew. Fe) werden unter Rühren (Flügelrührer) bei Raumtemperatur zunächst die oxidierte
 10 Maltrinlösung und dann 554 g Natriumcarbonatlösung (17,3 % Gew./Gew.) zugegeben.

Danach wird durch Zugabe von Natronlauge ein pH von 11 eingestellt, die Lösung wird auf 50°C erwärmt und 30 Minuten bei 50°C gehalten.
 15 Danach wird durch Zugabe von Salzsäure auf einen pH von 5 bis 6 angesäuert, die Lösung weitere 30 Minuten bei 50°C gehalten und danach auf 97 bis 98°C erhitzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wird der pH-Wert durch Zusatz von Natronlauge auf 6 bis 7 eingestellt.

20

Die Lösung wird sodann über einen Sterilfilter filtriert und auf Sedimente geprüft. Danach wird der Komplex durch Ausfällen mit Ethanol im Verhältnis 1 : 0,85 isoliert und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

5 Man erhält 131 g (entsprechend 93 % d. Th.) eines braunen, amorphen Pulvers mit einem Eisengehalt von 29,9 % Gew./Gew. (komplexometrisch ermittelt).

Molekulargewicht Mw 118 kDa

30

Beispiel 6

Eine Mischung aus 45 g Maltodextrin (5,4 Dextrose-Äquivalente, gravimetrisch bestimmt) und 45 g Maltodextrin (18,1 Dextrose-
 35 Äquivalente, gravimetrisch bestimmt) wird bei 25°C unter Rühren in 300

ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 31 g Natriumhypochloritlösung (13 bis 16 Gew.-% aktives Chlor) und 0,7 g Natriumbromid bei pH 10 oxidiert.

- 5 Zu 352 g Eisen(III)-Chloridlösung (12 % Gew./Gew. Fe) werden unter Rühren (Flügelrührer) bei Raumtemperatur zunächst die oxidierte Maltarinlösung und dann 554 g Natriumcarbonatlösung (17,3 % Gew./Gew.) zugegeben.
- 10 Danach wird durch Zugabe von Natronlauge ein pH von 11 eingestellt, die Lösung wird auf 50°C erwärmt und 30 Minuten bei 50°C gehalten. Danach wird durch Zugabe von Salzsäure auf einen pH von 5 bis 6 angesäuert, die Lösung weitere 30 Minuten bei 50°C gehalten und danach auf 97 bis 98°C erhitzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur
- 15 gehalten. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wird der pH-Wert durch Zusatz von Natronlauge auf 6 bis 7 eingestellt.

- Die Lösung wird sodann über einen Sterilfilter filtriert und auf Sedimente geprüft. Danach wird der Komplex durch Ausfällen mit Ethanol im
- 20 Verhältnis 1 : 0,85 isoliert und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

Man erhält 134 g (entsprechend 88 % d. Th.) eines braunen, amorphen Pulvers mit einem Eisengehalt von 27,9 % Gew./Gew. (komplexometrisch ermittelt).

Molekulargewicht Mw 178 kDa

Beispiel 7

- 30 100 g Maltodextrin (9,6 Dextrose-Äquivalente, gravimetrisch bestimmt) werden bei 25°C unter Rühren in 300 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 29 g Natriumhypochloritlösung (13 bis 16 Gew.-% aktives Chlor) und 0,7 g Natriumbromid bei pH 10 oxidiert.

Zu 352 g Eisen(III)-Chloridlösung (12 % Gew./Gew. Fe) werden unter Rühren (Flügelrührer) bei Raumtemperatur zunächst die oxidierte Maltrinlösung und dann 554 g Natriumcarbonatlösung (17,3 % Gew./Gew.) zugegeben.

5

Danach wird durch Zugabe von Natronlauge ein pH von 11 eingestellt, die Lösung wird auf 50°C erwärmt und 30 Minuten bei 50°C gehalten. Danach wird durch Zugabe von Salzsäure auf einen pH von 5 bis 6 angesäuert, die Lösung weitere 70 Minuten bei 50°C gehalten. Nach

10

Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wird der pH-Wert durch Zusatz von Natronlauge auf 6 bis 7 eingestellt.

Die Lösung wird sodann über einen Sterilfilter filtriert und auf Sedimente geprüft. Danach wird der Komplex durch Ausfällen mit Ethanol im

15

Verhältnis 1 : 0,85 isoliert und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

Man erhält 155 g (entsprechend 90 % d. Th.) eines braunen, amörfen Pulvers mit einem Eisengehalt von 24,5 % Gew./Gew. (komplexometrisch ermittelt).

20

Molekulargewicht Mw 137 kDa

Beispiel 8

126 g Maltodextrin (6,6 Dextrose-Äquivalente, gravimetrisch bestimmt) werden bei 25°C unter Rühren in 300 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 24 g Natriumhypochloritlösung (13 bis 16 Gew.-% aktives Chlor) und 0,7 g Natriumbromid bei pH 10 oxidiert.

30

Zu 352 g Eisen(III)-Chloridlösung (12 % Gew./Gew. Fe) werden unter Rühren (Flügelrührer) bei Raumtemperatur zunächst die oxidierte Maltrinlösung und dann 554 g Natriumcarbonatlösung (17,3 % Gew./Gew.) zugegeben.

Danach wird durch Zugabe von Natronlauge ein pH von 11 eingestellt, die Lösung wird auf 50°C erwärmt und 30 Minuten bei 50°C gehalten. Danach wird durch Zugabe von Salzsäure auf einen pH von 5 bis 6 angesäuert, die Lösung weitere 70 Minuten bei 50°C gehalten. Nach

5 Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wird der pH-Wert durch Zusatz von Natronlauge auf 6 bis 7 eingestellt.

Die Lösung wird sodann über einen Sterlfilter filtriert und auf Sedimente geprüft. Danach wird der Komplex durch Ausfällen mit Ethanol im Verhältnis 1 : 0,85 isoliert und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

10

Man erhält 171 g (entsprechend 86 % d. Th.) eines braunen, amorphen Pulvers mit einem Eisengehalt von 21,35 % Gew./Gew. (komplexometrisch ermittelt).

15 Molekulargewicht Mw 170 kDa

Vergleich

Im folgenden Vergleich werden die Eigenschaften von

20 erfindungsgemäßen Eisen-Kohlenhydrat-Komplexen einem handelsüblichen Eisen-Saccharose-Komplex gegenübergestellt. Es ist ersichtlich, dass ein erhöhter Eisengehalt möglich ist, eine Thermobehandlung bei höheren Temperaturen durchführbar ist und die Toxizität erfindungsgemäß verringert wird (LD₅₀).

	erfindungsgemäß	Eisenhydroxid/Saccharose-Komplex
Fe-Gehalt [%]	5,0	2,0
PH	5 – 7	10,5 – 11,0
Mw [kDa] ¹⁾	80 – 350	34 – 54
Thermobehandlung	121°C/15'	100°C/35'
LD ₅₀ i.v., w.m. [mg Fe/kg Körpergew.]	> 2000	> 200

H 61 667

Vlfor (International) AG

Zusammenfassung:

5

Wasserlöslicher Eisen-Kohlenhydrat-Komplex, erhältlich aus einer wässrigen Eisen(III)-Salzlösung und einer wässrigen Lösung des Produktes der Oxidation von einem oder mehreren Maltodextrinen mit einer wässrigen Hypochloritlösung bei alkalischem pH-Wert, wobei beim Einsatz von einem Maltodextrin dessen Dextrose-Äquivalent bei 5 bis 20 und beim Einsatz eines Gemisches aus mehreren Maltodextrinen das Dextrose-Äquivalent des Gemisches bei 5 bis 20 und das Dextrose-Äquivalent jedes am Gemisch beteiligten einzelnen Maltodextrins bei 2 bis 40 liegt, Verfahren zu dessen Herstellung und Arzneimittel zur Behandlung und

15

Prophylaxe von Eisenmangelzuständen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.